

Publication DE 102 08 335 A 1

Application number: 102 08 335.5

Application date: 27th February 2002

Publication date: 4th September 2003

Abstract

Medicinal preparation form and a method for preparing thereof

The invention relates to a method for preparing a medicinal preparation form as a tablet, pellet containing said medicinal preparation form and/or in the form of matrix containing an active ingredient, wherein said tablets, pellets and/or matrix containing an active ingredient contain a pharmaceutically active ingredient and a copolymer as a coating and/or binder, like optionally a core and pharmaceutically conventional additives, wherein said copolymer, said pharmaceutically active ingredient, said optional core and/or pharmaceutically conventional additives are melted, moulded, extruded, wet granulated, cast, embedded, applied, sprayed or pressed in a per se known manner into tablets, pellets containing said medicinal preparation and/or matrix containing an active ingredient, characterized in that a copolymer, which comprises 20 to 34 weight % methylacrylacid, 20 to 69 weight % methylacrylate, and 0 to 40 weight % ethylacrylate and optionally 0 to 10 weight % further vinyl copolymerisable monomer, where the glass transition temperature of said copolymer is up to 60 °C according to ISO 11357-2, point 3.3.3 is used. The invention also relates to the obtained inventive medicinal preparation form, copolymer and their use.



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 102 08 335 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 9/32

②① Aktenzeichen: 102 08 335.5
②② Anmeldetag: 27. 2. 2002
②③ Offenlegungstag: 4. 9. 2003

DE 102 08 335 A 1

⑦① Anmelder:
Röhm GmbH & Co. KG, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:
Petereit, Hans-Ulrich, 64291 Darmstadt, DE; Süfke,
Thomas, Dr., 64390 Erzhausen, DE; Meier, Christian,
Dr., 64295 Darmstadt, DE; Schnabel, Michael, 64584
Biebesheim, DE; Blesing, Ingrid, 64658 Fürth, DE;
Grimm, Stefan, 67587 Wintersheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **Arzneiform und Verfahren zu ihrer Herstellung**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Arzneiform als Tablette, Pellets enthaltende Arzneiform und/oder in Form einer wirkstoffhaltigen Matrix, wobei die Tabletten, Pellets und/oder die wirkstoffhaltige Matrix einen pharmazeutischen Wirkstoff und ein Copolymer als Überzugs- und/oder Bindemittel, sowie gegebenenfalls einen Kern und pharmazeutisch übliche Zuschlagstoffe enthalten, indem man das Copolymer, den pharmazeutischen Wirkstoff, den gegebenenfalls vorhandenen Kern und/oder die pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffe in an sich bekannter Weise durch Schmelzen, Spritzguß, Extrusion, Feuchtgranulieren, Gießen, Tauschen, Ausstreichen, Aufsprühen oder Verpressen zu Tabletten, einer Pellets enthaltenden Arzneiform und/oder einer wirkstoffhaltigen Matrix verarbeitet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Copolymer einsetzt, welches sich aus 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure, 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinyllisch copolymerisierbarer Monomeren zusammensetzt, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60°C beträgt. Die Erfindung betrifft weiterhin die erfindungsgemäß hergestellte Arzneiform, das Copolymer und dessen Verwendung.

DE 102 08 335 A 1

DE 102 08 335 A 1

Beispiel 21

Überzug auf Tabletten

Aus		5
Emulsionspolymerisat gemäß Beispiel 14	141 g	
Glycerolmonostearat (GMS)	4 g	
Polysorbat 80 (33%ige wässrige Lösung)	5 g	
Chinolingelb	35 g	
Titandioxid	35 g	10
Wasser, gereinigt	865 g	

[0103] wird eine Sprühsuspension folgendermaßen hergestellt:

In 577 g Wasser und Polysorbat 80 wird GMS bei 65°C emulgiert und unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. In diese Voremulsion wird das Polymerpulver eingetragen und durch einfaches Rühren über 2 Stunden dispergiert. In 288 g Wasser werden die Pigmente Chinolingelb und Titandioxid mittels Homogenisator (Ultra Turrax) über 5 min dispergiert. Diese Suspension wird unter leichtem Rühren in die Polymerdispersion gegeben.

[0104] In einem Dragierkessel (Durchmesser 35 cm) mit Antrieb AR 400 (Fa. Erweka, Heuseltamm) wird eine Mischung aus 2300 g Placebokernen (10 mm Durchmesser, 300 mg Gewicht) und 200 g Chinidinsulfattabletten (5% Wirkstoffgehalt, 10 mm Durchmesser, 300 mg Gewicht unter folgenden Bedingungen überzogen:

Düsendurchmesser: 1,2 mm

Kesseldrehzahl: 40/min

Zulufttemperatur: 40–55°C

Produkttemperatur: 28–30°C

Sprühdruk: 1,0 bar

Sprühgeschwindigkeit: ca. 2,9 g/min

Nachtrocknung: 2 Std., 40°C auf Horden

[0105] Der Polymerauftrag betrug 6%.

[0106] Die überzogenen Chinidinsulfattabletten zeigten im Dissolutiontest nach Pharm Eur. folgende Werte:

Zeit [min]	pH	Freigabe [%]	
10	1,2	<1,0	35
60	1,2	<1,0	
120	1,2	<1,0	
140	6,8	47,2	
160	6,8	95,2	40
180	6,8	99,2	

Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung einer Arzneiform als Tablette, Pellets enthaltende Arzneiform und/oder in Form einer wirkstoffhaltigen Matrix, wobei die Tabletten, Pellets, und/oder die wirkstoffhaltige Matrix einen pharmazeutischen Wirkstoff und ein Copolymer als Überzugs- und/oder Bindemittel, sowie gegebenenfalls einen Kern und pharmazeutisch übliche Zuschlagstoffe enthalten, indem man das Copolymer, den pharmazeutischen Wirkstoff, den gegebenenfalls vorhandenen Kern und/oder die pharmazeutisch üblichen Zuschlagstoffe in an sich bekannter Weise durch Schmelzen, Spritzguß, Extrusion, Feuchtgranulieren, Gießen, Tauchen, Ausstreichen, Aufsprühen oder Verpressen zu Tabletten, einer Pellets enthaltenden Arzneiform und/oder einer wirkstoffhaltigen Matrix verarbeitet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Copolymer einsetzt, welches sich aus
 - 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure,
 - 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat und
 - 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und/oder gegebenenfalls
 - 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinyllisch copolymerisierbarer Monomeren
 zusammensetzt, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60°C beträgt.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß man dem Überzugs- und Bindemittel 6 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers zusetzt.
- Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Arzneiform das Copolymer in Form einer Dispersion verwendet wird.
- Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion durch Redispersierung eines gefriergetrockneten oder sprühgetrockneten Copolymer-Pulvers erhalten wurde.
- Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das in der Dispersion enthaltene Copolymer zu 2 bis 10 Gew.-% in teilneutralisierter Form vorliegt.

DE 102 08 335 A 1

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilneutralisation mittels Zugabe von NaOH bewirkt wurde.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein anionischer Emulgator in Menge von 0,1 bis 2 Gew.-% enthalten ist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Natriumlaurylsulfat als Emulgator enthalten ist.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Copolymer gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch üblichen Zusatzstoffen zu Formkörpern verarbeitet und darin einen pharmazeutischen Wirkstoff einschließt.
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper eine Kapsel, der Teil einer Kapsel oder eine schweißbare Folie ist.
11. Arzneiform, herstellbar nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.
12. Arzneiform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Tabletten, Tabletten mit verzögertem oder beschleunigtem Zerfall, Pellets, aus Pellets verpreßte Tabletten, in Kapseln verfüllte Pellets, ein transdermales Therapiesystem z. B. in Form eines Pflasters oder eines Ausstrichs, Kapseln, Teile von Kapseln oder sonstigen Arzneiformen, Sachets, Trockensäfte, Suppositorien, Vaginalia oder Implantate handelt.
13. Arzneiform nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Abführmittel, Analgetika, Antibiotika, Antirheumatika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antiepileptika, Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Chemotherapeutika, Enzyme, Extrakte, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatica Cholinergika, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Gichtmittel Grippemittel, Koronarmittel, Osteoporosemittel (Biphosphonate), Lipidsenker, Magen-Darmmittel, Peptide, Proteine, Protonenpumpenblocker, Psychopharmaka, Thrombozytenaggregationshemmer Urologika Venertherapeutika, Vitamine und Mineralien enthalten ist.
14. Arzneiform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Paroxetin, Reboxetin Morphin und dessen Derivate, Tramadol, Bisacodyl, Natriumfluorid Acamprosate-Ca, Digitoxin, Dimethicon, Kolibakterien, Liponsäure, Methenamin, Budenosid, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Flurbiprophen, Indometacin, Lonazolac, Hydrocortison, Ibuprofen, Ketoprofen, Prednisolon, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nocardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Carbamazepin, Alendronat, Etidronat, Clodronat, Pamidronat, Ibandronat Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin Isosorbiddmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, 5-Aminosalicylsäure, Sulfasalazin, Budenosid, Natamycin, Preglumetacin Sulfasalacin, Nitrofurantion Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin, Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Orneprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Perprazol, Esomprazol, Nitrofurantoin, Rutosid, Knoblauch, Aescin, Bromelain, Pankreasin oder Trypsin, ein Insulin, ein Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, ein Interferon, ein Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), ein Interleukin, ein Kinin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pindolol, Pro-Somatostatin, ein Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde, IgG, spezifische Impfstoffe oder monoclonale Antikörper, pflanzliche Trockenextrakt, Ascorbinsäure, Aspartamsäure, Valproinsäure Zink, und Kalium, Natrium, Lithium und deren pharmazeutisch verwendete Salze.
15. Copolymer, geeignet zur Herstellung einer Arzneiform gemäß den Ansprüchen 11 bis 14.
16. Copolymer nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines teilneutralisierten Pulvers vorliegt.
17. Copolymer nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß es in Pulverform in Mischung mit üblichen pharmazeutischen Zuschlagstoffen in einer leicht redispersierbaren Form vorliegt.
18. Verwendung des Copolymeren nach einem oder mehreren der Ansprüche 15 bis 17 in einem Verfahren zur Herstellung einer Arzneiform nach Anspruch 1 bis 10.
19. Verwendung des Copolymeren nach Anspruch 15 bis 17 als Bestandteil oder Inhaltsstoff von Kosmetika oder Nahrungsergänzungsmitteln.